

# Inibidores da COX-2: onde fica o norte?

Albert Figueiras\*

Tradução: Sônia Regina T. S. Ramos

*“Mas deveras estariam eles doidos, e foram curados por mim, ou o que pareceu cura não foi mais do que a descoberta do perfeito desequilíbrio do cérebro?”*

M. de Assis. **O Alienista**

Aparentemente, o dia 30 de setembro de 2004 representou um marco na regulação, promoção e uso racional de medicamentos: nesse dia a empresa fabricante do rofecoxibe anunciou a retirada mundial do mercado de seu produto porque os resultados de um ensaio clínico em doentes com pólipos intestinais demonstrou um aumento do risco de acidentes trombóticos (infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) comparado com placebo, após uso prolongado (superior a 18 meses). A decisão foi seguida por uma queda importante do valor das ações da empresa, por uma avalanche de ações legais de parte dos usuários afetados, e por múltiplos artigos de opinião, novos estudos e declarações publicadas tanto em jornais do mundo inteiro como na literatura científica especializada. Só a lista das referências bibliográficas que surgiu nesses últimos cinco meses reproduzidas em letra pequena, já ocuparia mais espaço que estas duas laudas que me solicitaram para tentar resumir a questão.

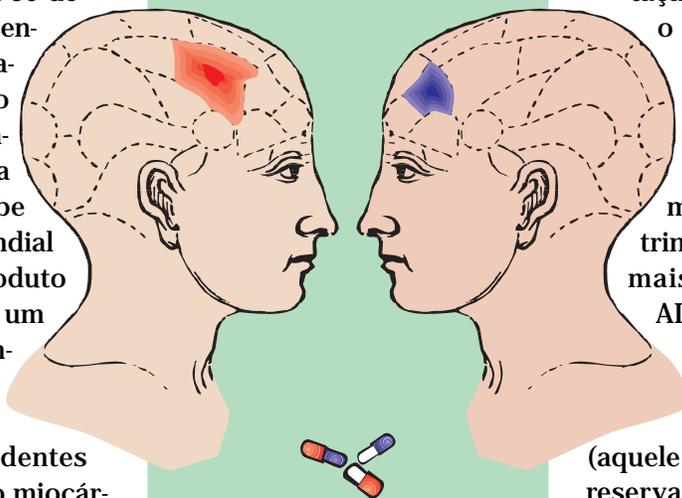
Mas o problema da toxicidade cardiovascular dos chamados “coxibes” e as discussões a respeito do seu papel na terapêutica não estão muito distantes de ter sido uma descoberta casual ou um fato anedótico. Na verdade,

vação e a promoção do rofecoxibe e do celecoxibe (os dois inibidores da COX-2 mais populares) em 1999, já foram criticados em 2002 pelos vieses nos relatos dos estudos, por defeitos metodológicos ou por apresentação parcial dos resultados,

o que favorecia o produto [1, 2]; por que nada foi feito? Os inibidores da COX-2 têm eficácia antiinflamatória e provavelmente uma toxicidade gastrintestinal moderadamente mais baixa que os outros AINEs, mas por que alguns deles foram aprovados pela FDA seguindo um processo “fast-track”

(aquele que a agência americana reserva para acelerar o registro de medicamentos para tratar doenças sérias ou graves e que aportam um benefício significativo sobre as alternativas terapêuticas disponíveis)? [3]. Há suspeitas que já sugeriam um possível risco cardiovascular do rofecoxibe e celecoxibe pelo menos em 2001 [4], mas as empresas argumentaram contra as críticas que havia a necessidade de evidências metodologicamente mais sólidas, e a promoção intensa prosseguiu, os prescritores continuaram a prescrever e os usuários, a consumir.

Uma pergunta chave é: o caso explodiu com o rofecoxibe, mas o que aconteceu com os outros fármacos da mesma família tera-



**A dúvida que preocupa os médicos se refere aos doentes que estão recebendo um inibidor da COX-2: qual é o conselho terapêutico mais apropriado para eles?**

o 30 de setembro de 2004 somente é a ponta de um iceberg que, como todo adolescente do segundo grau sabe, tem uma pequena parte acima do nível da água e uma parte muito maior oculta abaixo do nível de flutuação. E as dúvidas começaram a surgir. Alguns ensaios clínicos que tinham sido a base para a apro-

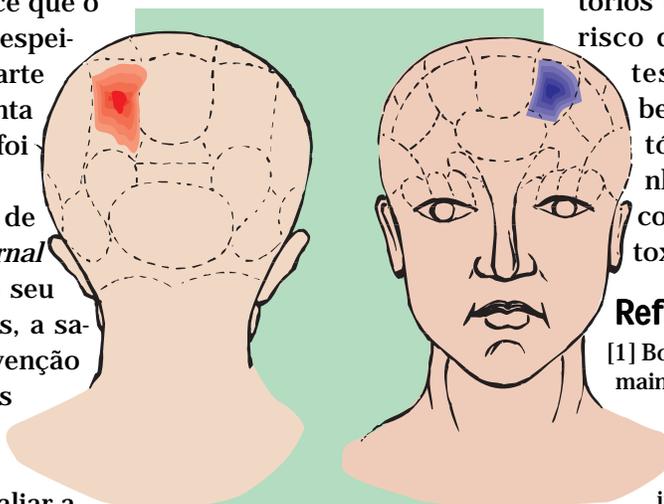
pêutica como celecoxibe, ou os novos etoricoxibe, luminaricoxibe, parecoxibe e valdecoxibe? Trata-se de um risco de classe? E a dúvida que preocupa os médicos se refere aos doentes que atualmente estão recebendo um inibidor da COX-2: qual é o conselho terapêutico mais apropriado para eles? Algumas respostas já são certas, outras ainda são duvidosas. E o assunto gera tanta informação que parece que o conteúdo dos textos a respeito depende em grande parte da data em que a pergunta foi feita e a data em que foi dada a resposta.

No dia 15 de fevereiro de 2005, o *New England Journal of Medicine* colocou no seu site três ensaios clínicos, a saber, o estudo sobre prevenção de pólipos intestinais adenomatosos que motivou a retirada do rofecoxibe, um ensaio para avaliar a toxicidade de valdecoxibe e seu pró-fármaco parecoxibe no tratamento da dor pós-operatória em virtude de cirurgia de bypass coronário e um ensaio de prevenção do adenoma coloretal com celecoxibe. No editorial que os acompanha, JM Drazen fala: "Unindo esses três estudos randomizados realizados para testar a eficácia de diferentes inibidores de COX-2 para uma séria de indicações, confirmou-se a toxicidade cardiovascular que havia sido sugerida cinco anos antes" [5]. Porém três dias mais tarde, em 18 de fevereiro de 2005, um painel do FDA que durou excepcionalmente três dias, votou favoravelmente para manter o celecoxibe no mercado (31 votos a 1), e inclusive foi favorável a rofecoxibe (17 a 15), apesar de todos

reconhecerem os riscos cardiovasculares dos "coxibes" e recomendar restrições ao seu uso [6,7].

E no meio da tempestade de informações desorientadoras, onde fica a bússola para os prescritores e para os usuários? Provavelmente usando os medicamentos de maneira racional, seguindo a inteligência clínica e não simplesmente a pressão comer-

dicamentos, é importante não esquecer que muitos processos que atualmente são tratados com antiinflamatórios, na verdade poderiam melhorar com analgésicos simples; que muitos doentes que realmente precisam antiinflamatórios não têm os fatores de risco descritos para apresentar hemorragia gastrointestinal; e, finalmente, aqueles poucos doentes que precisam de antiinflamatórios e apresentam fatores de risco de hemorragia gastrointestinal, ainda podem se beneficiar dos antiinflamatórios clássicos acompanhados de omeprazol, uma combinação com eficácia e toxicidade bem estudadas.



**É importante não esquecer que muitos processos que são tratados com antiinflamatórios poderiam melhorar com analgésicos simples**

cial. Um bom artigo para a reflexão é um recente comentário no *Lancet* [8]; os autores lembram: "O que foi demonstrado [no caso do rofecoxibe] é que os avanços em terapêutica raramente são tão importantes para a saúde pública para não se basear na precaução e na revisão periódica das evidências acumuladas". E seguindo os princípios mais elementares do uso racional de me-

## Referências

- [1] Boers M. Seminal trials maintaining masking in analysis. *Lancet* 2002;360:100-101.
- [2] Jüni P, Rutges AWS, Dieppe PA. Are COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *Br Med J* 2002;324:1287-1288.
- [3] Editorial. Withdrawal syndrome. *Nature Medicine* 2004;10:1143.
- [4] Gottlieb S. COX-2 inhibitors may increase risk of heart attack. *Br Med J* 2001;323:471.
- [5] Drazen JM. COX-2 inhibitors - A lesson in unexpected problems. *N Engl J Med* 2005; 352 (on-line publication posted on February 15, 2005).
- [6] Lenzer J. FDA advisers warn: COX 2 inhibitors increase risk of heart attack and stroke. *Br Med J* 2005;330:440.
- [7] Editorial. Safety concerns at the FDA. *Lancet* 2005;365:727.
- [8] Maxwell SRJ, Webb DJ. COX-2 selective inhibitors - important lessons learned. *Lancet* 2005;365:449-451.

\* Médico da Fundação Instituto Catalão de Farmacologia. Universidade Autônoma de Barcelona. [afs@icf.uab.es](mailto:afs@icf.uab.es)

## Perguntas e respostas sobre os antiinflamatórios

 1. Existe risco no uso de antiinflamatórios em pessoas hipertensas sob tratamento, ou em pacientes com insuficiência cardíaca?

Sim. Pacientes portadores dessas patologias podem ter seu quadro agravado com o uso de antiinflamatórios, porque essas drogas bloqueiam a síntese de substâncias endógenas (prostaglandinas), que são essenciais para o funcionamento renal e o consequente controle dessas patologias.

 2. O processo inflamatório e a febre, na maioria dos casos simples de infecção das vias aéreas superiores (faringites, amidalites), devem ser controlados pelos antiinflamatórios?

Não. Nesses quadros o processo inflamatório e a febre são mecanismos de defesa do organismo e não devem ser atenuados com o uso de antiinflamatórios. Caso isso ocorra há risco de prolongamento e até complicação do quadro infeccioso. O ácido acetilsalicílico, quando administrado na vigência de viroses como a varicela e a influenza, pode estar envolvido em grave quadro de encefalite (síndrome de Reye).

 3. Existe risco no uso de antiinflamatórios (tecnicamente os inibidores específicos da COX 2), como o Vioxx, Celebra e Bextra em pessoas predispostas à formação de trombos arteriais?

Sim. Estas substâncias ao inibirem a síntese de prostaciclina (antiagregante plaquetário) pelos vasos sanguíneos, aumentam a tendência de coagulação sanguínea, principalmente em pacientes onde essa tendência já está aumentada. A relação risco/benefício está sendo questionada, a tal ponto que várias drogas desse tipo têm sido retiradas do mercado.

 4. Existe risco no uso de outro tipo de antiinflama-

tório, quando o paciente apresentou um quadro de hipersensibilidade (desde uma simples rinite até uma reação alérgica grave ou fatal) a um deles?

Sim. Neste caso não ocorre uma reação antígeno/anticorpo, que seria contornada pela mudança da classe química da substância. Há um desvio no metabolismo de leucotrienos (aumento da síntese), principal substância envolvida no quadro alérgico. Na verdade, a hipersensibilidade a qualquer antiinflamatório exige um cuidado rigoroso no uso de qualquer outra classe que apresente este mesmo mecanismo básico de ação. A administração de qualquer um deles pode provocar uma reação potencialmente fatal.

 5. Uma gestante no final da gravidez pode ser tratada com antiinflamatório para aliviar mialgias ou nevralgias?

Não. O uso de antiinflamatórios no final da gravidez pode prolongar a gestação e induzir o fechamento precoce do canal arterial "in utero", efeitos que podem determinar a morte intra-uterina ou complicações no parto, porque a síntese de prostaglandinas, essenciais nessa situação, foi bloqueada pelo antiinflamatório.

 6. É seguro o uso de antiinflamatórios em pacientes que fazem uso de outros medicamentos?

Não. O uso concomitante pode anular ou aumentar o efeito dos outros medicamentos. Exemplo disto é a interação com antihipertensivos, que pode levar a graves quadros de hipertensão

 7. O paracetamol (como o Tylenol, Vich Pyrena, Parador) é um antiinflamatório?

Não. Apesar de ter o mesmo mecanismo de ação, portanto ser capaz de inibir a síntese de prostaglandinas,

importantes mediadoras da inflamação, esta droga é inativada em locais de inflamação.

 8. O paracetamol é uma droga tão mais segura quanto tem sido divulgado, a ponto de ser o campeão dos antitérmicos em pediatria?

Não. Além de, nas doses normais, ser potencialmente fatal em alcoólatras, não é antiinflamatório, apesar de muitas vezes ser usado como tal. Doses maiores podem causar lesão hepática fatal. O quadro de intoxicação pelo paracetamol é imperceptível até o ponto onde já é irreversível. O índice terapêutico, isto é, a relação entre dose tóxica/dose terapêutica é muito baixa. O Centro de Intoxicações relata casos de intoxicação envolvendo esse medicamento.

 9. A dipirona (Novalgina, Anador, Magnopiról) é responsável por quadros de agranulocitose (inibição da produção de glóbulos brancos), como é apregoado?

Não. Vários trabalhos clínico-científicos têm mostrado que a dipirona não está envolvida nos casos de agranulocitose. Seu índice terapêutico é bem maior que o do paracetamol.

 10. Qual a diferença entre os antibióticos e antiinflamatórios?

O antibiótico, como a penicilina, são substâncias capazes de impedir o crescimento de microorganismos que podem causar doenças infecciosas, enquanto antiinflamatórios, como o diclofenaco, são substâncias que combatem as reações inflamatórias, como calor, rubor (vermelhidão), dor.

Carmen Sílvia Carmona de Azevedo, mestre em Farmacologia, Doutora em Educação em Saúde e professora da UNILUS e UNISA